

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction).

2.217.010

②① N° d'enregistrement national.
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

74.04157

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

- ②② Date de dépôt 7 février 1974, à 16 h 2 mn.
④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 36 du 6-9-1974.
- ⑤① Classification internationale (Int. Cl.) A 61 K 27/00.
- ⑦① Déposant : Société dite : SANDOZ S.A., résidant en Suisse.
- ⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①
- ⑦④ Mandataire : Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.
- ⑤④ Hydrogels réhydratables à base d'aluminium.
- ⑦② Invention de : Norbert Simon Mason et Robert Edward Sparks.
- ③③ ③② ③① Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le
9 février 1973, n. 331.151 aux noms des inventeurs.*

La présente invention concerne des hydrogels à base d'aluminium. L'invention concerne plus particulièrement des hydrogels à base d'aluminium co-gélifiés avec un agent hydratant, ainsi que leur utilisation en tant qu'agents de fixation de phosphates, et particulièrement en tant qu'agents
5 de fixation de phosphates servant au traitement de l'hyperphosphatémie.

L'hyperphosphatémie peut être traitée par l'élimination du phosphore, chez un patient, par la fixation des phosphates dans l'appareil intestinal. Les agents de fixation des phosphates de la technique antérieure sont des hydrogels antiacides hydratés, par exemple le gel de carbonate
10 d'aluminium, qui sont insolubles dans l'eau ou les acides et ^{qui} éliminent les phosphates par échange d'anions. Dans les formes appropriées à la technique pharmaceutique, les hydrogels sont partiellement déshydratés, ce qui se traduit par une perte en capacité de fixation des phosphates par rapport à la capacité initiale. Cette déshydratation étant irréversible,
15 il n'est pas possible de réhydrater ces substances afin de leur faire retrouver leur capacité initiale. Ce problème est particulièrement important lorsque ces gels de la technique antérieure sont utilisés dans des comprimés, la capacité de fixation des phosphates étant alors divisée irréversiblement par un facteur six. Ces gels de la technique antérieure sont également si
20 astringents en ce qui concerne leur goût qu'il est difficile pour un patient d'absorber la quantité de gel nécessaire au maintien de l'équilibre du phosphore.

L'objet de l'invention est donc de préparer des hydrogels à base d'aluminium ayant une haute capacité de fixation des phosphates,
25 pouvant être déshydratés, mais pouvant être réhydratés de façon contrôlable afin d'amener leur capacité de fixation des phosphates à une valeur proche de la haute capacité initiale, ces hydrogels étant en outre non astringents de nature.

Les nouveaux agents de fixation des phosphates, selon l'invention,
30 sont des hydrogels à base d'aluminium, à anion échangeable, co-gélifiés avec des agents hydratants. On peut en général les préparer par addition d'un agent hydratant, par exemple un polymère hydrophile, et spécialement un polymère hydrophile de haut poids moléculaire, à un sel d'aluminium, soit avant la neutralisation du sel d'aluminium, soit après cette neutralisation.

35 Il est possible de préparer les hydrogels à base d'aluminium selon l'invention par les méthodes suivantes :

On peut utiliser les méthodes A, B et C lorsque l'anion du sel d'aluminium n'est pas souhaitable du point de vue pharmaceutique (par exemple SO_4^{2-}) et qu'il est alors échangé par un anion acceptable du point de vue pharmaceutique (par exemple ion acétate).

5 A) On neutralise en milieu aqueux un sel d'aluminium (par exemple $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, après quoi on lave et on isole le gel résultant par les techniques classiques, par exemple par centrifugation. L'anion, par exemple SO_4^{2-} , est alors échangé dans une solution aqueuse d'un acide, par exemple de l'acide acétique, par l'ion correspondant de l'acide, par exemple l'ion acétate. Après l'échange d'ions, on utilise les techniques classiques de lavage et de séparation afin d'isoler le gel. Un agent hydratant, par exemple la gomme arabique, est co-gélifié avec l'hydrogel à base d'aluminium afin de former le co-gel (hydrogel à base d'aluminium/agent hydratant), selon l'invention. Le gel est alors séparé de la solution au moyen des techniques classiques.

B) On emploie le procédé A) sauf en ce que l'agent hydratant est ajouté avant la neutralisation du sel d'aluminium, et en ce que le co-gel résultant (hydrogel à base d'aluminium/agent hydratant) subit alors un échange d'ions, puis est récupéré comme décrit dans la méthode A).

20 C) On emploie le procédé A) sauf en ce que l'agent hydratant est ajouté avant l'échange d'ions, le co-gel résultant étant récupéré comme dans la méthode A).

Il est possible d'utiliser les méthodes D et E lorsque le produit de départ contient un anion pharmaceutiquement acceptable, par exemple l'ion tartrate, aucun échange d'ions n'étant alors nécessaire.

25 D) On emploie le procédé de la méthode A), sauf en ce que l'échange d'ions est supprimé, le gel étant récupéré comme dans la méthode A).

E) On emploie le procédé de la méthode B), sauf en ce que l'échange d'ions est supprimé, le gel étant récupéré comme dans la méthode B).

30 On peut utiliser dans la préparation de l'hydrogel à base d'aluminium des sels d'aluminium inorganiques ou organiques, tels que NaAlO_2 , $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$, AlCl_3 , le lactate d'aluminium, le tartrate d'aluminium, et les analogues. Les sels préférés sont $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, NaAlO_2 et AlCl_3 . $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ est spécialement préféré.

35 La neutralisation peut être effectuée à un pH situé entre 3,5 et 8,0, et, de préférence, entre 4,0 et 7,0. Lorsqu'on utilise un sel d'aluminium acide, par exemple $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, les agents de neutralisation pouvant être utilisés

afin d'entraîner la formation du gel sont les bases contenant un métal alcalin, tel que NaOH, Na_2CO_3 , et les analogues, ainsi que NH_4OH , l'agent de neutralisation préféré étant NH_4OH . Lorsqu'on utilise un sel d'aluminium basique, par exemple NaAlO_2 , on peut utiliser des agents de neutralisation tels que l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide acétique, l'acide L-ascorbique, l'acide propionique, l'acide malonique, un copolymère éthylène/anhydride maléique, le dioxyde de carbone, un copolymère éther méthylvinyle/anhydride maléique, et les analogues, l'acide sulfurique, l'acide acétique, l'acide L-ascorbique et un copolymère éthylène/anhydride maléique étant les agents de neutralisation préférés.

Lorsqu'on utilise comme produit de départ un sel d'aluminium, par exemple $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, contenant un anion (par exemple SO_4^{2-}) dont la présence n'est pas souhaitable dans un gel pharmaceutiquement acceptable, il est possible d'échanger cet ion. Cet ion non pharmaceutiquement acceptable peut être échangé par un ion acétate, tartrate, citrate, succinate, fumarate, glutarate, glutamate, ou aspartate. L'échange d'ions peut être effectué dans une solution de 0,1 molaire à saturée, de préférence dans une solution de 0,5 molaire à normale d'acide acétique, tartrique, citrique, succinique, fumarique, glutarique, glutamique, aspartique, ou d'un de leurs sels rendu acide (pH situé entre 4,5 et 6) par l'acide correspondant, afin d'obtenir le sel d'aluminium correspondant. Le produit d'échange préféré est l'acide acétique ou un mélange acide acétique/acétate de sodium. L'échange d'ions peut être effectué à un pH situé entre 4 et 8,5, de préférence à un pH situé entre 4 et 7, un pH situé entre 5,5 et 6,0 étant spécialement préféré.

Des polymères hydrophiles pouvant être utilisés comme agents hydratants dans la préparation du co-gel sont la carboxyméthylcellulose, la gomme arabique, la gélatine, l'amidon soluble, les copolymères éthylène/anhydride maléique, et les analogues. Les polymères hydrophiles préférés sont la gomme arabique et la carboxyméthylcellulose.

Le co-gel selon l'invention peut contenir d'environ 1 à environ 80 % d'agent hydratant (par rapport au poids du co-gel).

Les agents de fixation des phosphates préparés par les méthodes A, B, C, D ou E peuvent être convenablement séchés afin d'être employés sous des formes pharmaceutiques solides, par exemple les comprimés ou les capsules, et ce au moyen des techniques classiques, par exemple le séchage sous vide ou la lyophilisation.

Les agents de fixation des phosphates selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement de l'hyperphosphatémie sous la forme d'une suspension liquide administrée par voie orale, ou sous forme de comprimés. Les doses convenant au traitement de l'hyperphosphatémie sont fonction de la gravité de ladite hyperphosphatémie. Cependant, et à titre indicatif, la dose journalière peut être située entre environ 6,5 et environ 26 g.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

10 EXEMPLE 1

On introduit dans un bécher de 4 litres muni d'un agitateur à turbine à air 165 g de $Al_2(SO_4)_3 \cdot 18H_2O$ et 3000 ml d'eau déionisée. On agite le mélange afin de dissoudre le sel d'aluminium. L'électrode d'un pH-mètre est plongée dans la solution afin de suivre l'évolution du pH. On abaisse rapidement le pH de la solution jusqu'à la valeur 4,5 au moyen d'hydroxyde d'ammonium concentré, et on neutralise ensuite lentement le pH jusqu'à la valeur 5,5 au moyen d'hydroxyde d'ammonium 1,0N. Le gel ainsi neutralisé est alors sorti du bécher et subit une centrifugation pendant 5 mn à 2000 g, dans une centrifugeuse de laboratoire fonctionnant en discontinu. Le liquide limpide qui surnage est jeté et le gel est redispersé dans 3000 ml d'eau déionisée.

On centrifuge alors la dispersion pendant 10 mn à 2000 g, le liquide limpide qui surnage est de nouveau jeté, et le gel est une nouvelle fois redispersé dans 3000 ml d'eau déionisée. On centrifuge encore la dispersion résultante pendant 10 mn à 2000 g, le liquide surnageant étant encore jeté. Le gel est redispersé dans 1500 ml d'une solution d'acide acétique et d'acétate de sodium 0,5M (pH 5,6). Au bout d'une heure, on introduit dans la dispersion, sous agitation, 7,8 g de gomme arabique dissoute dans 100 ml d'eau déionisée. On centrifuge alors la suspension résultante pendant 45 mn à 2000 g. Le liquide limpide qui surnage est jeté et le gel résultant est dispersé dans 5 l d'eau déionisée. On centrifuge alors la suspension résultante pendant 15 mn à 2000 g. Le liquide limpide qui surnage est de nouveau jeté et le gel est dispersé dans 5 l d'eau déionisée, la suspension résultante étant centrifugée pendant 15 mn à 2000 g. On détermine la capacité de fixation des phosphates du liquide résultant, qui surnage.

La teneur en ions sulfato (SO_4^{2-}) du liquide qui surnage est déterminée par une addition de cristaux de BaCl_2 à 5 ml dudit liquide, et par comparaison de la turbidité résultante avec la turbidité de solutions de sulfate de sodium contenant, respectivement, 25 ppm et 100 ppm de SO_4^{2-} .

Le liquide qui surnage contient moins de 25 ppm de SO_4^{2-} .

On obtient 400 g de gel à l'état humide (8,8 % de matières solides).

EXEMPLE 2

On détermine la capacité de fixation des ions phosphate de l'hydrogel à base d'aluminium de l'exemple 1 en introduisant les quantités de gel à l'état humide précisées dans le tableau I ci-après dans des tubes de centrifugeuse contenant 40 ml d'une solution de 200 mg de phosphates (comptés sous la forme PO_4^{3-}), tamponnée à pH 7. Après l'introduction du gel, les tubes sont scellés puis agités dans un bain d'eau à 38°C, pendant 24 h, puis on les centrifuge pendant 15 mn. La teneur en phosphates du liquide qui surnage et de la solution initiale est déterminée au moyen des méthodes connues, par exemple au moyen de la méthode de G. Comoro, "A Modification of Colorimetric Phosphorous Determination for Use With the Photoelectric Colorimeter". J. Lab. Clin. Med. 27, 955 (1942).

T A B L E A U I

| Tube n° | Quantité de gel ajoutée (g) | Poids du gel sec (1) (g) | Concentration en PO_4^{3-} (2) (mg/100 ml) | Capacité de fixation du gel ($\frac{\text{mg de } \text{PO}_4^{3-}}{\text{mg de gel sec}}$) |
|------------|-----------------------------------|--------------------------------|---|---|
| 1. | 1,49 | 0,139 | 279 | 664 |
| 2. | 3,26 | 0,305 | 138 | 487 |
| 3. | 4,71 | 0,441 | 42 | 425 |

EXEMPLE 3

Nota : pour (1) et (2) voir tableau II ci-après.

Le gel d'hydroxyde d'aluminium de l'exemple 1 est solidifié par réfrigération dans des cubes à glace, le produit solidifié étant alors pilé, introduit dans un lyophilisateur, et lyophilisé. Le gel est séché jusqu'à obtention de 70 % de matières solides (mesure par comparaison avec le séchage dans une étuve sous vide). Le gel résultant est une fine poudre blanche insoluble dans l'eau et dans l'acide chlorhydrique 0,1N. La capacité de fixation des phosphates du gel lyophilisé est déterminée comme dans l'exemple 2. Les résultats sont rassemblés dans le tableau II ci-après.

T A B L E A U II

| Tube n° | Quantité de gel lyophilisé | Quantité de gel séché à l'étuve (1) | Concentration en PO_4^{3-} (2) | Capacité de fixation du gel | | |
|------------|-------------------------------|--|-------------------------------------|--|------------------------|-----|
| | | | | $(\frac{mg \text{ de } PO_4^{3-}}{mg \text{ de gel sec}})$ | | |
| 5 | (g) | (g) | (mg/100 ml) | gel lyo- philisé | gel séché à l'étuve | |
| | 1. | 0,226 | 0,159 | 300 | 252 | 360 |
| | 2. | 0,599 | 0,420 | 105 | 225 | 323 |
| 10 | 3. | 0,661 | 0,468 | 76,5 | 222 | 316 |
| | 4. | 1,04 | 0,730 | 0,9 | 169 | 243 |

(1) Evaporation de l'humidité, à 100°C et sous un vide de 635 mmHg, jusqu'à poids constant (6 à 24 h)

(2) Dans le dernier liquide surnageant

15 EXEMPLE 4

On prépare un hydrogel à base d'aluminium comme dans l'exemple 1, sauf en ce que l'on n'utilise pas de gomme arabique. On centrifuge pendant 1 h et à 2000 g la solution $Al_2(SO_4)_3$ /acétate de sodium/acide acétique, sans obtenir de liquide limpide surnageant. On disperse les matières solides dans 5 l d'eau déionisée et on centrifuge cette dispersion à 2000 g pendant 1 h, obtenant ainsi un liquide surnageant trouble. On disperse de nouveau les matières solides dans 5 l d'eau déionisée, et l'on centrifuge la dispersion résultante à 2000 g pendant 1 h. Après le premier lavage, le liquide qui surnage/contient 0,7 % de matières solides. Ces matières solides ne décantent pas même après 1 mois, ce qui montre que des sols stables ont été formés. Le liquide contient plus de 100 ppm de SO_4^{2-} . Le second liquide surnageant est trouble et contient 25 ppm de SO_4^{2-} . Il faut remarquer que le sulfate de baryum peut être différencié du sol à base d'oxyde d'aluminium hydraté (aspect trouble) car ledit sol est bleuâtre et reste en suspension, alors que le sulfate de baryum est blanc et décante rapidement.

30 EXEMPLE 5

On introduit dans un bécher de 4 l muni d'un agitateur à turbine à air 3000 ml d'une solution 0,1N de sulfate d'aluminium. On ajoute à cette solution, sous agitation, 100 ml d'une solution à 2,2 % de carboxyméthylcellulose. Une électrode de pH-mètre est plongée dans la solution afin de suivre l'évolution du pH. Le pH de la solution est élevé à la valeur 4,5 au moyen d'hydroxyde d'ammonium concentré, puis est encore élevé à

la valeur 5,5 au moyen d'ammoniaque 1,0 N. Le gel résultant est lavé par de l'eau déionisée contenant 2,2 g de carboxyméthylcellulose, puis centrifugé pendant 5 mn à 2000 g dans une centrifugeuse de laboratoire fonctionnant en discontinu. Le liquide limpide qui surnage est jeté et le gel ainsi récupéré est redispersé dans 3000 ml d'eau déionisée contenant 2,2 % de carboxyméthylcellulose. On centrifuge alors cette dispersion pendant 10 mn à 2000 g, on jette de nouveau le liquide limpide qui surnage, et l'on redisperse encore le gel résultant dans 3000 ml d'eau déionisée contenant 2,2 % de carboxyméthylcellulose. On centrifuge de nouveau la dispersion résultante pendant 10 mn à 2000 g, et l'on jette le liquide qui surnage. Le gel résultant est redispersé dans 1500 ml d'une solution d'acide acétique et d'acétate de sodium 0,5 M (pH 5,6) contenant 2,2 % de carboxyméthylcellulose. Après 1 h, on introduit dans la dispersion, et sous agitation, 7,8 g de gomme arabique dissoute dans 100 ml d'eau déionisée. La suspension résultante est alors centrifugée pendant 45 mn à 2000 g. Le liquide limpide qui surnage est jeté et le gel résultant est dispersé dans 5 l d'eau déionisée. La suspension résultante est alors centrifugée pendant 15 mn à 2000 g. Le liquide limpide qui surnage est de nouveau jeté, et le gel est dispersé dans 5 l d'eau déionisée, la suspension résultante étant alors centrifugée pendant 15 mn à 2000 g. Le gel humide résultant a une capacité de fixation des phosphates de 402 mg par gramme de gel sec (les phosphates étant comptés sous la forme PO_4^{3-}) et le liquide surnageant a une concentration finale en phosphates de 240 mg de PO_4^{3-} par 100 ml, ces deux résultats étant obtenus par le procédé de l'exemple 2.

25 EXEMPLE 6

Une solution de départ contenant 40 ml de AlCl_3 0,1N et 1 ml d'une solution de gélatine à 2,2 % est neutralisée et lavée par le procédé de l'exemple 5. Le gel humide résultant est séché à l'étuve et l'on obtient un résidu pesant 178,3 g, et contenant 44,7 mg de PO_4^{3-} .

30 Si l'on utilise le procédé ci-dessus, sauf en ce que l'on n'emploie pas de gélatine, on obtient seulement 31,1 mg de gel sec. Ceci montre que l'agent hydratant intervient favorablement lors de la formation du gel.

EXEMPLE 7

35 On ajoute 2750 g de $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$ à 132,3 l d'eau déionisée contenus dans un récipient cylindrique à revêtement de polyéthylène, muni d'un agitateur, et l'on agite le mélange afin de dissoudre le sel d'aluminium.

L'électrode d'un pH-mètre est plongée dans la solution afin de suivre l'évolution du pH. On neutralise la solution par de l'hydroxyde d'ammonium 1,0N jusqu'à pH 5,5. Le gel résultant est séparé par centrifugation à 2100 tr/mn dans une centrifugeuse du type Tollhurst à bol fixe, de 30,5 cm de diamètre, et fonctionnant en continu. Le gel est en conséquence lavé deux fois, puis de nouveau séparé par centrifugation à 2500 tr/mn dans la centrifugeuse de type Tollhurst. Le gel est alors mélangé pendant 1 h avec de l'acétate de sodium 0,5 M rendu acide (pH 5,7) par de l'acide acétique. Il n'est plus possible de séparer par centrifugation le gel résultant, même par addition goutte à goutte. On ajoute alors à la suspension acétate de sodium/gel 60 g de gomme arabique dissoute dans 3,78 l d'eau déionisée, et l'on agite pendant 15 mn. Le gel résultant peut être facilement séparé par centrifugation.

Le fait que le gel soit difficile à séparer avant l'addition de la gomme arabique indique que l'agent hydratant intervient dans la formation du gel, et permet d'obtenir un gel qui est facilement séparé de la solution mère.

EXEMPLE 8

On introduit dans un bécher de 4 litres muni d'un agitateur à turbine à air 165 g de $Al_2(SO_4)_3 \cdot 18H_2O$ et 3000 ml d'eau déionisée. On agite le mélange afin de dissoudre le sel d'aluminium. L'électrode d'un pH-mètre est plongée dans la solution afin de suivre l'évolution du pH. On élève rapidement le pH de la solution jusqu'à la valeur 4,5, par de l'hydroxyde d'ammonium concentré; et on neutralise ensuite lentement le pH jusqu'à la valeur 5,5 par de l'hydroxyde d'ammonium 1,0N. Le gel ainsi neutralisé est alors sorti du bécher et on le centrifuge pendant 5 mn à 2000 g dans une centrifugeuse de laboratoire fonctionnant en discontinu. Le liquide limpide qui surnage est jeté et le gel est redispersé dans 3000 ml d'eau déionisée. On centrifuge alors la dispersion résultante pendant 10 mn à 2000 g, le liquide limpide qui surnage est de nouveau jeté et le gel est encore redispersé dans 3000 ml d'eau déionisée. On centrifuge de nouveau la dispersion résultante pendant 10 mn à 2000 g, et le liquide surnageant est de nouveau jeté. Le gel est dispersé dans 3000 ml d'eau déionisée, et l'on ajoute 7,8 g de gomme arabique dissoute dans 100 ml d'eau déionisée. Au bout de 1 h, le gel est redispersé dans 1500 ml d'une solution d'acide acétique et d'acétate de sodium 0,5 M, à pH 5,6. On centrifuge alors la suspension résultante pendant 45 mn à 2000 g. Le liquide limpide qui surnage est jeté et le gel résultant est dispersé dans 5 l d'eau déionisée. On centrifuge alors la suspension résultante pendant 15 mn à 2000 g. Le liquide limpide qui surnage est de nouveau jeté et le

gel est dispersé dans 5 l d'eau déionisée ; la suspension est centrifugée pendant 15 mn à 2000 g, ce qui permet de récupérer le gel.

EXEMPLE 9

On dissout 165 g de tartrate d'aluminium dans 3000 ml d'eau déionisée, selon le procédé de l'exemple 1. La solution est neutralisée jusqu'à pH 5,5, par de l'ammoniaque 1,0N. Le gel ainsi neutralisé est lavé deux fois et centrifugé comme dans l'exemple 1, et le gel résultant est dispersé dans 3000 ml d'eau déionisée. On ajoute alors 7,8 g de gomme arabique dissoute dans 100 ml d'eau déionisée, en agitant pour réaliser la dispersion. Le gel est lavé deux fois et centrifugé deux fois, puis est récupéré.

EXEMPLE 10

On dissout 165 g de tartrate d'aluminium dans 3000 ml d'eau déionisée, selon le procédé de l'exemple 5. On ajoute à la solution résultante 7,8 g de gomme arabique dissoute dans 100 ml d'eau déionisée. On agite le mélange résultant et on le neutralise ensuite jusqu'à pH 5,5 par de l'ammoniaque 1,0 N. Le gel résultant est lavé deux fois et centrifugé deux fois comme dans l'exemple 5, puis on le récupère.

EXEMPLE 11

La formulation ci-dessous, d'une suspension liquide destinée à être administrée par voie orale, et contenant une quantité appropriée du composé actif, peut être préparée au moyen des techniques classiques.

| | | |
|----|--|--------|
| | Co-gel hydrogel d'aluminium/gomme arabique (exemple 1) | 100 g |
| 25 | Essence de menthe poivrée | 0,01 g |
| | Benzoate de sodium | 0,1 g |
| | Eau | q.s. |

EXEMPLE 12

Les comprimés contenant les ingrédients ci-dessous, et pouvant être administrés, peuvent être préparés au moyen des techniques classiques de préparation des comprimés.

| | <u>Ingrédients</u> | <u>Quantité (mg)</u> |
|----|--|----------------------|
| | co-gel hydrogel d'aluminium/gomme arabique (exemple 1) | 500 |
| 35 | gomme adragante | 10 |
| | lactose | 100 |
| | amidon de maïs | 25 |
| | talc | 15 |
| | stéarate de magnésium | 2,5 |

EXEMPLE 13

Les capsules contenant les ingrédients ci-dessous, et pouvant être administrées par voie orale, peuvent être préparées par une technique classique.

| 5 | <u>Ingrédients</u> | <u>Quantité (mg)</u> |
|---|--|----------------------|
| | co-gel hydrogel d'aluminium/gomme arabique (exemple 1) | 500 |
| | diluant solide inerte (amidon, lactose, kaolin) | 200 |

EXEMPLE 14

10 On détermine chez six chiens l'efficacité du nouveau co-gel à base d'hydroxyde d'aluminium, selon l'invention. On fait suivre aux animaux un régime de 1200 mg de phosphore pendant 3 semaines (phosphates inorganiques). A la fin de ces trois semaines, on fait jeûner les chiens pendant 18 h et l'on mesure la teneur en phosphore de l'urine et du sérum sanguin. Chaque animal reçoit alors 15 mg de phosphore (phosphate inorganique) par livre, ^{de poids corporel} ce au moyen d'un tube gastrique, puis on mesure pendant 5 h la teneur en phosphates dans l'urine et le sérum sanguin. La teneur en phosphore dans le plasma sanguin augmente jusqu'à une valeur maximale de 9,6 mg par 100 ml, 70 % du phosphore administré étant retrouvés dans l'urine.

20 Après une semaine, on fait de nouveau suivre aux animaux un régime de 1200 mg de phosphore pendant 3 semaines. A la fin de ces trois semaines, on fait jeûner les chiens pendant 18 h et l'on mesure la teneur en phosphates dans l'urine et le sérum sanguin. Chaque animal reçoit ensuite, au moyen d'un tube gastrique, 15 mg de phosphore par livre, ^{de poids corporel} 5 mn plus tard, on administre à la moitié des animaux 25 ml de gel au carbonate d'aluminium (BASALJEL-Wyeth Laboratories), tandis que l'on administre à l'autre moitié des animaux le poids sec équivalent du co-gel à base d'hydroxyde d'aluminium de l'exemple 1. Chez les chiens auxquels on a administré le BASALJEL, la teneur en phosphore dans le sérum sanguin augmente jusqu'à 5,5 mg par 100 ml, et l'on retrouve 43 % de la dose orale dans l'urine. Cependant, chez les chiens auxquels on a administré le co-gel à base d'hydroxyde d'aluminium de l'exemple 1, la teneur en phosphore dans le sérum sanguin n'augmente que jusqu'à 4,5 mg par 100 ml, tandis que l'on ne retrouve que 25 % de la dose orale dans l'urine.

35 Ceci montre que le co-gel à base d'hydroxyde d'aluminium selon l'invention est presque deux fois plus efficace que le gel commercial, du point de vue de la fixation des phosphates.

Bien entendu, diverses modifications peuvent être apportées par l'homme de l'art aux dispositifs ou procédés qui viennent d'être décrits uniquement à titre d'exemples non limitatifs, sans sortir du cadre de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Agent de fixation des phosphates, caractérisé en ce qu'il contient un hydrogel à base d'aluminium, à anion échangeable, co-gélifié avec un agent hydratant.
- 5 2. Agent de fixation des phosphates selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent hydratant est un polymère hydrophile à haut poids moléculaire.
3. Agent de fixation des phosphates selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'ion acétate est l'ion échangeable de l'hydrogel à base d'aluminium.
- 10 4. Agent de fixation des phosphates selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'agent hydratant est la gomme arabique ou la carboxyméthylcellulose.
5. Procédé de préparation d'un agent de fixation des phosphates selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comprend la neutralisation d'un sel d'aluminium jusqu'à un pH situé entre 3,5 et 8,0, afin de former un hydrogel à base d'aluminium, l'échange éventuel de l'anion de l'hydrogel à base d'aluminium par un anion pharmaceutiquement acceptable, et la co-gélification de l'hydrogel résultant à base d'aluminium avec un agent hydratant.
- 15 20 6. Procédé de préparation d'un agent de fixation des phosphates selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend la neutralisation d'un mélange d'un sel d'aluminium et d'un agent hydratant jusqu'à un pH situé entre 3,5 et 8,0, afin de former un hydrogel à base d'aluminium co-gélifié avec l'agent hydratant, et ensuite l'échange éventuel de l'anion du co-gel à base d'hydrogel d'aluminium par un anion pharmaceutiquement acceptable.
- 25 7. Procédé de préparation d'un agent de fixation des phosphates selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend la neutralisation d'un sel d'aluminium jusqu'à un pH situé entre 3,5 et 8,0, afin de former un hydrogel à base d'aluminium, la co-gélification de l'hydrogel à base d'aluminium avec un agent hydratant, et ensuite l'échange éventuel de l'anion du co-gel à base d'hydrogel d'aluminium par un anion pharmaceutiquement acceptable.
- 30 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que la neutralisation du sel d'aluminium correspond à un pH situé entre 4,0 et 7,0.
- 35

9. Nouveau médicament, caractérisé en ce qu'il consiste en un agent de fixation des phosphates selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dont l'anion est pharmaceutiquement acceptable.
10. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles
5 contiennent un médicament selon la revendication 9, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
11. Formes pharmaceutiques appropriées à l'administration des composés selon l'invention, par exemple : comprimés, capsules, suspensions liquides.